



TITLE:

長鎖ノンコーディングRNAによる 遺伝子発現制御と生物多様化機構(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

上坂, 将弘

CITATION:

上坂, 将弘. 長鎖ノンコーディングRNAによる遺伝子発現制御と生物多様化機構. 京都大学, 2015, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18832>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016/03/23に公開

(続紙 1)

| | | | |
|---|-----------------------------------|--------|-------|
| 京都大学 | 博 士 (理 学) | 氏 名 | 上坂 将弘 |
| 論文題目 | 長鎖ノンコーディング RNA による遺伝子発現制御と生物多様化機構 | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>生物の進化研究は、ゲノムを構成する遺伝物質-DNAの発見とゲノムの塩基配列比較によって、飛躍的な進歩を遂げてきた。DNAの発見当初は、生物多様性はタンパク質をコードする遺伝子の違いとして理解されると考えられていたが、ゲノムDNAの解析が進むにつれ、各遺伝子の発現制御の違いに着目することが生物多様性の理解には重要であることがわかってきた。そして、近年になり、次世代シーケンサーの普及で種々の生物のゲノム配列の解析、ゲノムワイドな遺伝子発現解析(トランスクリプトーム解析)が進み、①タンパク質に翻訳されないRNA、すなわちnon-coding RNA (ncRNA)が多数存在すること、②ncRNAのうち長鎖ncRNA(lncRNA)が遺伝子発現制御に直接関わっていること、が示唆された。すなわち、タンパク質をコードする領域に比べ、lncRNAの鋳型DNA領域は配列多様性が高いことから、lncRNAは生物種に特異的な遺伝子発現制御を介して生物多様性を生みだしている可能性が見出された。</p> <p>そこで、本研究ではlncRNAに着目し、特にタンパク質コード遺伝子のプロモーター領域から遺伝子とは反対方向に転写されるpromoter-associated ncRNA (pancRNA)に的を絞って、ゲノムワイドな発現および機能解析を行い、pancRNAが生物多様性を生み出す原動力になっているかどうかを調べた。これまでに一部の遺伝子を例に、pancRNAは配列特異的にエピジェネティック修飾を制御し転写活性化を制御することが知られていたが、本研究ではチンパンジー、マカクザル、マーモセット、マウス、ラットを用いたゲノムワイドな比較トランスクリプトーム解析によって、哺乳類におけるpancRNAによる遺伝子発現制御の普遍性と種間多様性について解析を行った。</p> <p>マウスおよびチンパンジー組織サンプルを用いたトランスクリプトーム解析から、予想以上に多くの遺伝子座にpancRNAが存在することが示された。また多くのpancRNAは組織特異的な発現を示すことが明らかとなり、組織特異的な遺伝子発現制御におけるpancRNAの重要性が示唆された。さらにpancRNAが転写される領域はCpGアイランドと重なっており、特にCCG反復配列が頻出するというDNA配列の特徴を明らかにすることに成功した。このことは、GC含量の高い領域から双方向性の転写が起こることで、pancRNAがパートナー遺伝子とともに共発現していることが示唆された。このような</p> <p>pancRNAの特徴は、マウスとチンパンジーに共通に見られ、pancRNAによる遺伝子発現制御機構が哺乳類種間で保存されていることが示唆された。</p> | | | |

一方、チンパンジー・マカクザル・マーモセット・マウス・ラットそれぞれの大脳皮質・小脳・心臓・腎臓・肝臓組織を用いた比較トランスクリプトーム解析では、pancRNAは種間での多様性が高いことが明らかとなり、数百の生物種特異的なpancRNAを同定することに成功した。また、pancRNAを持つ遺伝子は組織特異的な発現を示す傾向があったことから、pancRNAの獲得によってパートナー遺伝子の組織特異的な発現の

上昇がもたらされている可能性が示唆された。さらに、今回の解析で同定したマウス大脳皮質特異的に高い発現を示すpancRNAについて、RNA干渉法によるノックダウン実験をすることで、実際に生物種特異的pancRNAがパートナー遺伝子の発現制御を介して、胎生期マウスの神経幹細胞分化の制御に関わっていることが示唆された。以上のように、pancRNAは種間で高い多様性を示すことで、生物種特異的な遺伝子発現制御ネットワークを作り出していることが示唆された。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本研究では、最近になって発見されたnon-coding RNA(ncRNA)をゲノムワイドに体系的に解析することで、それらのncRNAが生物多様性の創出にどこまで貢献しているかを探っている。既存のゲノム情報が使用できるチンパンジー、マカクザル、マーモセット、マウス、ラットの5種類のそれぞれの臓器からRNAを抽出し転写の方向性を保存した形でトランスクリプトーム解析をして、バイオインフォマティックスを駆使してpancRNAの抽出と発現解析を行っている。さらに、一部のpancRNAについてはRNA干渉法で機能解析も行っており、ドライとウェットの両方の実験を駆使して、生物の進化メカニズムをゲノムレベルで解析したフロント研究となっている。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成27年1月14日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日：_____